

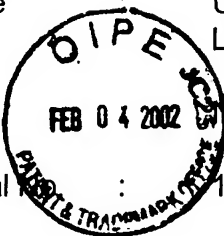


IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In Re

U.S. Patent Application of Kurt Polzhofer, Roland Fromme,
Lothar Haase, K. Herter and Birgit Kollosche

Filed



November 9, 2001 COPY OF PAPERS
ORIGINALLY FILED

Serial

: 10/038,110

For

: **Hydrogel Contact Lenses Of High Biocompatibility**

Attorney's Docket : 0288-025P/JAB

Box Patent Application (No Fees)
Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

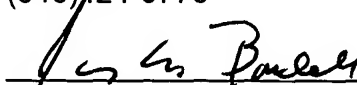
Enclosed herewith is a Certified Copy of the priority document in connection with
the above-captioned application. Kindly file the document as required.

Respectfully submitted,

Customer No. 022831
SCHWEITZER CORNMAN GROSS & BONDELL LLP
Attorneys For Applicants
292 Madison Avenue, 19th Floor
New York, NY 10017
(646) 424-0770

JAB/cw
ENCLS.

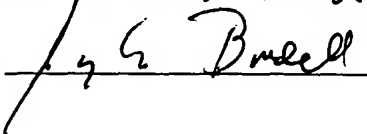
BY


JAY A. BONDELL, ESQ.,
REG. #28,188

CERTIFICATE UNDER 37 C.F.R. 1.8(a)

I hereby certify that this correspondence is
being deposited with the U.S. Postal Service
as first class mail in an envelope addressed
to: Commissioner of Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231 on January 16, 2002

Applicants' Attorney:



04 DO

0400

#2 priority doc
DRAFTING
8-19-02

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



COPY OF PAPERS
ORIGINALLY FILED

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

100 55 762.7

Anmeldetag:

10. November 2000

Anmelder/Inhaber:

Wöhlk Contact-Linsen GmbH, Schönkirchen/DE

Bezeichnung:

Hydrogelkontaktlinsen mit hoher Biokompatibilität

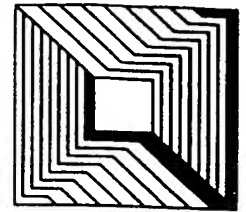
IPC:

G 02 C, G 02 B, C 08 F

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. November 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon



European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys

Büro/Office München

Dr. Thomas M. Fritzsche
Dipl.-Chem. und Biologe

Naupliastraße 110
D-81545 München

Telefon: 089/5 23 17 09
Telefax: 089/52 24 05
e-mail: fuchs-pat@t-online.de

Dr. Ing. Jürgen H. Fuchs
Dipl.-Ing., B. Com.
Dr. rer.nat. Klaus Mehler
Dipl.-Phys.
Dipl.-Ing. Christian Weiß

Dipl.-Ing. Kurt Müller
Dipl.-Phys. Werner Witzel
Abraham-Lincoln-Straße 7
D-65189 Wiesbaden

Postfach 46 60
D-65036 Wiesbaden
Telefon: 0611/71 42-0
Telefax: 0611/71 42-20
e-mail: fuchs-pat@t-online.d

Paseo Explanada de
España No. 3. 5-dcha
ES-03002 Alicante
Telefon: +34/96/5 20.01 34
Telefax: +34/96/5 20.02 48

WOE 8456

*Hydrogelkontaktlinsen mit hoher
Biokompatibilität*

Wöhlk Contact-Linsen GmbH
Heinrich-Wöhlk-Str. 4
D-24232 Schönkirchen

Ust.-ID-Nr./VAT REG No.
DE 113895983

Postbank München
Konto 2403 67-806
(BLZ 700 100 80)

Volksbank Freudenstadt
Konto 268 360 09
(BLZ 642 910 10)

Hydrogelkontaktlinsen mit hoher Biokompatibilität

Patentansprüche:

1. Hydrogel-Kontaktlinse, dadurch gekennzeichnet, dass ihr Basismaterial mit Aminosäuren modifizierte Monomere und mit Betain modifizierte Monomere copolymerisiert enthält.
2. Hydrogel-Kontaktlinse nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminosäure aus in natürlichem Collagen der Cornea vorkommenden Aminosäuren ausgewählt ist, insbesondere Glycin, Prolin, Glutamin, Alanin, Arginin, Asparagin, Lysin, Leucin, Serin, Isoleucin, bevorzugt Glycin.
3. Hydrogel-Kontaktlinse nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Aminosäure modifizierte Monomer eine Methacryloylaminosäure ist.
4. Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Aminosäure modifizierte Monomer mit einer Haupt- und/oder Seitenkette des Basismaterials der Kontaktlinse copolymerisiert ist.
5. Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Aminosäurenanteil im Polymer 0,5 bis 25 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt ca. 3 Gew.-% beträgt.
6. Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Betain ein Sulfobetain, bevorzugt N-(3-Sulfopropyl)-N-methacryloxyethyl-N,N-dimethylammoniumbetain (SPE) oder/und ein Carboxybetain ist,

welches mit dem Basismaterial ein blockfreies Mischpolymerisat bildet.

7. Hydrogel-Kontaktlinse nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Betainanteil im Polymer 0,5 bis 22 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt ca. 3 Gew.-% beträgt.

8. Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Basismaterial der Kontaktlinse Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) oder/und Hydroxypropylmethacrylat (HPMA) oder/und Vinylpyrrolidon (VP) oder/und Acrylamidderivate, bevorzugt Dimethylacrylamid, enthält.

9. Hydrogel-Kontaktlinse nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Basismaterial im Polymer 53 bis 99 Gew.-%, bevorzugt 80 bis 99 Gew.-% und besonders bevorzugt 94 Gew.-% beträgt.

10. Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Brechungsindex der Kontaktlinse 1,22 - 1,51 beträgt.

11. Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontaktlinse im gequollenen Zustand mehr als 50 Gew.-% Wasser, insbesondere 55 bis 60 Gew.-% Wasser enthält.

12. Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die O₂-Durchlässigkeit einen Dk-Wert von $> 8 \times 10^{-11}$, bevorzugt $> 15 \times 10^{-11}$ und besonders bevorzugt von ca. 23×10^{-11} besitzt.

13. Verfahren zur Herstellung eines Polymermaterials für eine Hydrogel-Kontaktlinse, insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch die Schritte:

Mischen von Methacrylat-Monomeren, Monomeren auf Aminosäurebasis und Monomeren auf Betainbasis und

Polymerisieren dieser Materialien mit einem Starter und einem Vernetzer.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Starter radikalische Starter, bevorzugt Azoverbindungen oder/und Peroxyverbindungen oder/und photochemische Reaktionsstarter verwendet werden.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Vernetzer in einer Menge von 0,01 bis 3 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 2 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,1 bis 0,5 Gew.-% hinzugefügt wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontaktlinse einzeln als Formgußlinse mit einer Polymerisationszeit von weniger als 1 Stunde polymerisiert wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsstarter in einer Menge von 0,2 bis 0,5 Gew.-% hinzugefügt wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Materialgemisch zunächst zu einem blockförmigen, bevorzugt stangenförmigen Material temperaturgesteuert über ca. 1 bis 3 Tage hinweg polymerisiert wird und dann aus dem Blockmaterial die einzelnen Kontaktlinsen mechanisch herausgearbeitet werden.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsstarter in einer Menge von 0,05 bis 0,2 Gew.-% hinzugefügt wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass zur Polymerisation bis zu 20 % Glycerin hinzugefügt wird.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Verwendung von Glycerin der Anteil der Monomere auf Aminosäurebasis 0,5 bis 25 Gew.-%, der Anteil der Monomere auf Betainbasis 0,5 bis 22 Gew.-% und der Anteil der Methacrylatmonomere 99 bis 53 Gew.-% beträgt.

Hydrogelkontaktlinsen mit hoher Biokompatibilität

Beschreibung:

Die Erfindung betrifft eine Hydrogel-Kontaktlinse mit einer hohen Sauerstoffdurchlässigkeit, ein hierfür geeignetes Polymermaterial, sowie dessen Verwendung zur Herstellung derartiger Linsen.

Die natürliche Cornea des Auges weist auf ihrer Innenseite eine endotheliale Zellschicht auf, deren Sauerstoffversorgung aus der Umgebungsluft durch die Cornea hindurch erfolgt. Um dies zu ermöglichen muss sie daher eine hohe Sauerstoffdurchlässigkeit aufweisen. Ein dauerndes Aussetzen der Cornea mit der Umgebungsluft würde jedoch zu ihrem Austrocknen führen. Um dies zu vermeiden wird daher die Cornea durch Lidschlag permanent mit einer als Tränen bezeichneten Flüssigkeit benetzt, die Proteine, Lipoproteine, Lipide und Mucine gelöst enthält. Durch die dauernde Neuzufuhr dieser Flüssigkeit und deren Verdunstung auf der Augenoberfläche müssten sich diese in der Tränenflüssigkeit gelösten Stoffe auf der Cornea ablagern und diese eintrüben. Damit dies nicht geschieht hat die Natur Schutzmechanismen entwickelt, die jedoch noch nicht gänzlich aufgeklärt sind.

Es besteht daher ein Bedürfnis, eine Kontaktlinse bereitzustellen, die eine hohe Sauerstoffdurchlässigkeit aufweist, gut verträglich ist und die Eigenschaften der Cornea nachahmt.

Der Wassergehalt der Cornea liegt üblicherweise bei ca. 65 bis 75 Gew.-%. Dabei zeigt die Cornea selbst ein außerordentlich

hohes Wasserrückhaltevermögen. Auch hierdurch wird eine zu starke Abnahme der Oberflächenfeuchtigkeit auch in trockener Luft vermieden, wie etwa in kalter Polarluft, sowie auch in klimatisierten Räumen, wie etwa Flugzeugen, wo die Wasserverdunstung besonders stark ist. Dieses hohe Wasserrückhaltevermögen verhindert auch, dass die Konzentration der Tränenflüssigkeit zu stark ansteigt und die darin gelösten Stoffe auskristallisieren.

In diesem Zusammenhang ist es bekannt, dass für das Wasserrückhaltevermögen der natürlichen Cornea Sulfoverbindungen eine Rolle spielen, insbesondere Keratansulfate und Chondroitinsulfate.

Es ist außerdem bekannt, dass in der Natur die Ablagerung der oben genannten Substanzen auf der Corneaoberfläche durch eine Betainstruktur innerhalb des Collagens vermieden wird. Dabei enthält das Collagen der Cornea als Aminosäuren Glycin, Prolin, Glutamin, Alanin, Arginin, Asparagin, Lysin, Leucin, Serin, Isoleucin sowie andere.

Aus der US 5,311,223 ist eine Hydrogel-Kontaktlinse bekannt, deren Polymerzusammensetzung aus einem Reaktionsprodukt eines hydrophilen Methacrylamids sowie eines Acrylmonomers besteht, das in einer bevorzugten Ausführungsform ein zwitterionisches Monomer, wie z.B. ein Sulfobetain, z.B. N-(3-Sulfopropyl)-N-methacryloxyethyl-N,N-dimethylammoniumbetain (SPE) enthält, um das Wasserrückhaltevermögen zu verbessern. Darüber hinaus ist es aus der US 4,663,409 bekannt, das Wasserrückhaltevermögen dadurch zu verbessern, dass in die Matrix einer Hydrogel-Kontaktlinse Aminosäuremonomere einpolymerisiert werden. Das Wasserrückhaltevermögen war jedoch in vielen Fällen immer noch nicht zufriedenstellend.

Eine weitere wichtige Eigenschaft von Hydrogel-Kontaktlinen ist deren Brechungsindex. Die natürliche Cornea zeigt einen Brechungsindex von 1,37, und die gesamte Augenlinse einen Brechungsindex von insgesamt 1,42. Der Brechungsindex der Kontaktlinse sollte daher dem der Cornea angenähert sein, ohne aber das Wasserrückhaltevermögen herabzusetzen.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Hydrogel-Kontaktlinse anzugeben, die eine außerordentlich hohe Sauerstoffdurchlässigkeit zeigt und deren Wasserrückhaltevermögen und deren Brechungsindex der natürlichen Cornea angenähert ist.

Zur Lösung der Aufgabe wird erfindungsgemäß eine Hydrogel-Kontaktlinse vorgeschlagen, deren Basismaterial mit Aminosäuren modifizierte Monomere und mit Betain modifizierte zwitterionische Monomere copolymerisiert enthält. Dabei sind die modifizierten Monomere vorzugsweise statistisch verteilt in das Basismaterial einpolymerisiert.

Überraschenderweise wurde erfindungsgemäß gefunden, dass dieses Copolymerisat nicht nur ein besonders ausgeprägtes Wasserrückhaltevermögen aufweist, sondern dass sich damit auch ein Brechungsindex einstellen läßt, der jenem der natürlichen Cornea von 1,37 sehr nahe kommt.

Auch der Wassergehalt entspricht in etwa jenem der natürlichen Cornea. Im gequollenen Zustand enthält das Kontaktlinsenmaterial nämlich 55 bis 60 % Wasser. Hierbei ist der Wassergehalt durch eine entsprechende Verwendung der Betaine bzw. der Aminosäuren relativ genau einstellbar, so daß je nach Wunsch Linsen mit höherem oder etwas niedrigerem Wassergehalt und damit auch unterschiedlichem Quellvermögen erhalten werden können.

Die Aminosäuren werden erfindungsgemäß direkt in das Polymer mit einpolymerisiert. Dazu werden sie vorzugsweise an ein mit

der Polymerkette verknüpfbares Monomer gebunden. Erfindungsgemäß sind dabei solche Monomere bevorzugt, die sich direkt mit dem Basismaterial der Linse copolymerisieren lassen, d.h. direkt in die Polymerkette eingebaut werden. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen (Carbonylmodifizierer). Auf diese Weise werden die zur Copolymerisation verwendeten modifizierten Aminosäuren erhalten. Auch die erfindungsgemäß verwendeten Betaine werden auf diese Weise in die Polymermatrix copolymerisiert.

Bevorzugt handelt es sich bei der Aminosäure um eine im natürlichen Collagen der Cornea vorkommende Aminosäure, wie oben angegeben, oder ein Gemisch davon, bevorzugt aber Glycin.

Grundsätzlich verwendbar sind aber alle natürlichen oder synthetischen Aminosäuren, wie etwa β -Alanin, γ -Aminobuttersäure, ω -Aminocapronsäure, ω -Aminododecansäure, β -Cyanalanin, ϵ -Methylhistidin, Canavanin, Djenkolsäure, 1-Azaserin, γ -Methylglutaminsäure, N-Methyltyrosin, Glycin, Alanin, Serin, Cystin, Cystein, Lanthoinin, Phenylalanin, Tyrosin, Dijodotyrosin, Tryptophan, Histidin, Aminobuttersäure, Methionin, Valin, Norvalin, Leucin, Isoleucin, Norleucin, Arginin, Ornithin, Lysin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Threonin, Hydroxyglutaminsäure, Prolin, Hydroxyprolin, Asparagin, Glutamin, Desmosin, Isodesmosin und 5-Hydroxylysin.

α, β -ungesättigte Carbonylmodifizierer für die modifizierten Aminosäuren sind Acrylsäure, Crotonsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Fumarinsäure, Itaconsäure und ihre funktionellen Derivate, wie Säurechloride, Anhydride, Amide und Ester.

Vorzugsweise liegt die in das Basismaterial der Kontaktlinse einpolymerisierte Aminosäure als Methacryloyl-Aminosäure vor.

Vorzugsweise ist das Aminosäuremonomer und das Betainmonomer mit einer Hauptkette oder/und Seitenkette des Matrixmaterials copolymerisiert.

Der im Hinblick auf das Wasserrückhaltevermögen und den Brechungsindex bevorzugte Aminosäureanteil in dem Polymer beträgt 0,5 bis 25 Gew.-%, weiter bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt ca. 3 Gew.-%.

Das in die Matrix einpolymerisierte Betain liegt bevorzugt als Sulfobetain vor, insbesondere als N-(3-Sulfopropyl)-N-methacryloxyethyl-N,N-dimethylammoniumbetain (SPE) oder/und als Carboxybetain, welches mit dem Basismaterial ein blockfreies Mischpolymerisat bildet.

Der im Hinblick auf das Wasserrückhaltevermögen und den Brechungsindex bevorzugte Betainanteil in dem Polymer beträgt 0,5 bis 22 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt ca. 3 Gew.-%.

Als Basismaterial für die erfindungsgemäße Kontaktlinse sind sämtliche durchsichtige Polymere geeignet. Zweckmäßige Polymere sind z.B. Acrylate und/oder Polyvinyle, insbesondere Polyvinylpyrrolidon.

Ein besonders bevorzugtes Basismaterial der Kontaktlinse enthält Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) oder/und Hydroxypropylmethacrylat (HPMA) sowie Vinylpyrrolidon (VP) oder einem Gemisch davon. Für das Basismaterial verwendbar sind auch Acrylamidderivate, bevorzugt Dimethylacrylamid.

Bevorzugt beträgt der Anteil des Basismaterials im Polymer 53 bis 99 Gew.-%, weiter bevorzugt 80 bis 99 Gew.-% und besonders bevorzugt ca. 94 Gew.-%.

Je nach Mischungsverhältnis und Auswahl der Aminosäuremonomere und Betainmonomere weicht der Brechungsindex des Kontaktlin-
senmaterials von jenem der natürlichen Cornea, 1,37, um nicht
mehr als 10 % ab, bevorzugt nicht mehr als 4 %, und reicht
besonders bevorzugt von 1,370-1,441. Vorzugsweise werden diese
Werte im zumindest teilweise, insbesondere im völlig gequollen-
nen Zustand erreicht.

Im wesentlichen wird der Brechungsindex des Kontaktlinsenma-
terials von dem oder den Hauptmonomeren bestimmt. Dabei be-
trägt beispielsweise der Brechungsindex von dem besonders be-
vorzugten HEMA-Polymer im reinen Zustand 1,442. Durch Einpoly-
sieren der Aminosäuren bzw. der Betainderivate läßt sich
Feinjustierung der Brechungsindizes beliebig auf Werte
zwischen 1,370 - 1,441 einstellen. Dabei ist zu beachten, dass
eine Erhöhung der Konzentration der Aminosäure bzw. Betainde-
rivate in den Polymeren zu einer Verringerung des Brechungs-
index führt. Durch die dabei gleichzeitig bewirkte Erhöhung
des Wassergehalts im Polymer nähert sich der Brechungsindex
dabei auch mehr oder weniger demjenigen des reinen Wassers von
1,333.

Im gequollenen Zustand enthält die erfindungsgemäße Kontakt-
linse über 50 Gew.-% Wasser, bevorzugt 55 bis 60 Gew.-%.

Mit dem zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Kontaktlinsen-
material lassen sich insbesondere Sauerstoffdurchlässigkeiten
mit einem DK-Wert von $> 8 \times 10^{-11}$, bevorzugt $> 15 \times 10^{-11}$ und
besonders bevorzugt von ca. 23×10^{-11} erreichen.

Nach einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren
zur Herstellung eines für Hydrogel-Kontaktlinsen geeigneten
Polymermaterials angegeben, gekennzeichnet durch die Schritte:
Mischen von Methacrylat-Monomeren mit Aminosäuren modifizier-
ten Monomeren und mit Betainen modifizierten Monomeren und

Polymerisieren dieser Materialien mit einem Starter und einem Vernetzer, insbesondere durch radikalische Polymerisation.

Bevorzugte Starter sind Azoverbindungen und Peroxoverbindungen oder/und photochemische Reaktionsstarter. Weitere geeignete Starter sind Peroxide, Azoverbindungen, UV-Bestrahlung, Oxidations-Reduktions-Systeme und ähnliche Starter. Beispiele hier geeigneter freier radikalischer Starter sind Bis-(isopropyl)-peroxydicarbonat, 2,2'-Azobis-(isobutyronitril), Acetylperoxid, Benzoinmethylether, Lauroylperoxid, Decanoylperoxid, Benzoylperoxid, 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril), Tert.-Butylperoxyoctoat, Phthalperoxid, Cumolhydroperoxid, Diethoxyacetophenon sowie Tert.-Butylperoxy-pivalat.

Bevorzugt liegt der Vernetzer in einer Menge von 0,01 bis 3 Gew.-%, weiter bevorzugt von 0,5 bis 2 Gew.-% und besonders bevorzugt von 0,1 bis 5 Gew.-% vor. Hier geeignete Vernetzer sind polyfunktionale Derivate verschiedener α,β -ungesättigter Säuren, z.B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Itaconsäure, Maleinsäure und Fumarsäure, Acrylamid, Methacrylamid und multivinylsubstituierte Benzole. Besonders geeignet sind z.B. Ethylenglykoldiacrylat oder -dimethacrylat, Diethylenglykoldiacrylat oder -dimethylacrylat, Tetraethylenglykoldiacrylat oder -dimethacrylat, Polyethylenglykoldiacrylat oder -dimethacrylat, Trimethylolpropantriacrylat oder -trimethacrylat, Bisphenol-A-diacrylat oder -dimethacrylat, ethoxyliertes Bisphenol-A-diacrylat oder -dimethacrylat, Pentaerythrioltri- und -tetraacrylat oder -methacrylat, Tetramethyldiacrylat oder -dimethacrylat, Methylenbis-acrylamid oder -methacrylamid, Dimethylenbisacrylamid oder -methacrylamid, N,N'-Dihydroxyethylenbisacrylamid oder -methacrylamid, Hexamethylenbisacrylamid oder -methacrylamid, Decamethylenbisacrylamid oder -methacrylamid, Divinylbenzol, Vinylmethacrylat und Allylmethacrylat. Weiter in Frage kommen Vernetzer auf Siloxan-Basis sowie resonanzfreie cyclische Di(alkylen-tert. Amin)-Ver-

bindungen, z.B. N,N'-Divinylethylenharnstoff, oder auch Di- oder Polyvinylether, di- oder polyvalente Alkohole, wie etwa Ethylenglykol-divinylether.

Die Kontaktlinse kann einzeln als Formgußlinse hergestellt werden, mit einer Polymerisationszeit von weniger als 1 Stunde, bevorzugte weniger als 30 Minuten. Hierbei wird bevorzugt 0,2 bis 0,5 Gew.-% Reaktionsstarter eingesetzt.

Nach einer weiteren Möglichkeit wird das Gemisch zunächst zu einen blockförmigen, vorzugsweise stangenförmigen Material temperaturgesteuert über eine längere Zeit, etwa 1 bis 3 Tage, polymerisiert, und dann werden aus diesem Blockmaterial die einzelnen Kontaktlinsen mechanisch herausgearbeitet, z.B. herausgedreht. Hierbei werden bevorzugt 0,05 bis 0,2 Gew.-% Reaktionsstarter eingesetzt.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform wird bei der Polymerisation bis zu 20 Gew.-% Glycerin zugesetzt.

Im folgenden werden Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der beigefügten Zeichnungen erläutert. Es zeigen:

Figur 1 ein Beispiel der Synthese einer erfindungsgemäßen Kontaktlinse;

Figur 2 die Dehydratisierung und Rehydratisierung von erfindungsgemäßen und herkömmlichen Kontaktlinsen; und

Figur 3 das Dehydrationsprofil von erfindungsgemäßen und herkömmlichen Kontaktlinsen.

Figur 1 zeigt eine Polymerisation von erfindungsgemäßen Kontaktlinsenmaterial aus in Collagen enthaltenen Aminosäuren. Dabei wird von ihrer Modifizierung zu Methacryloylaminosäuren

ausgegangen. Ebenso gezeigt wird die Struktur von SPE (N-(3-Sulfopropyl)-N-methacryloxyethyl-N,N-dimethylammoniumbetain) und HEMA (Hydroxymethylmethacrylat) als Basismaterial. Diese Stoffe werden miteinander polymerisiert. Die Polymerisationsmenge von X (Methacryloylaminosäuren) zu Y (SPE) zu Z (HEMA) beträgt hier $X = 0,5$ bis 10 Gew.-%, $Y = 0,5$ bis 10 Gew.-% und $Z = 80$ bis 99 Gew.-%. Bei Y-Werten ab 9 Gew.-% können jedoch je nach Bedingungen unter Umständen bereits Mischungsprobleme auftreten, die sich jedoch mittels Zusätzen wie z.B. Glycerin vermeiden lassen.

Es besteht auch die Möglichkeit, die ganze Polymerisation im Beisein von 0 bis 20 % Glycerin und den restlichen Polymerisationspartnern durchzuführen. In diesem Fall bilden die restlichen Polymerisationspartner (im folgenden auch als Festkörper bezeichnet) einen Anteil von $X = 0,5$ bis 25 Gew.-%, $Y = 0,5$ bis 22 Gew.-% und $Z = 99$ bis 53 Gew.-%. Im Normalfall wirkt das HEMA selbst als Lösungsmittel für die Methacryloylaminosäure (X) sowie für SPE (Y).

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der erfindungsgemäßen Linsen besteht darin, SPE dadurch abzuwandeln, daß die Sulfatgruppe durch eine Carbonsäuregruppe ersetzt wird. Grundsätzlich können auch andere Betaine in Betracht gezogen werden, die an eine Methacrylatverbindung als Basismaterial anheftbar sind, so daß diese in die Methacrylpolymerkette eingebaut werden. Vorzugsweise soll hierbei kein Blockpolymer entstehen, sondern ein vollständiges Mischpolymerisat ohne Blockbildung.

Anstatt HEMA ist erfindungsgemäß auch HPMA (Hydroxypropylmethacrylat) und Mischungen dieser Substanz als Polymerisationsbasis verwendbar. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, als Basismaterial Vinylpyrrolidon (VP) zu verwenden. Dabei müssen die Aminosäuren sowie die betainartigen Zwitterionen zur Copo-

lymerisation entsprechend modifiziert werden. Ebenfalls geeignet sind Acrylamidderivate, wie Dimethylacrylamid.

Allgemein werden die Aminosäure modifizierten Monomere durch Umsetzen der Aminosäure mit einem an einer nicht polymerisierbaren Stelle reaktiven Monomer erhalten. Für die Acrylate sind bevorzugte Monomere, beispielsweise Acryloylchlorid-Derivate, zu verwenden.

Die Erfindung soll im folgenden anhand einiger Beispiele näher erläutert werden.

● BEISPIEL 1 (Vergleichsbeispiel)

Es werden 98,5 g HEMA, 1,5 g Methacrylsäure sowie 0,37 g 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) und in Förmchen aus Polypropylen gefüllt und bei 100°C 30 Minuten lang polymerisiert. Die so erhaltenen ausgehärteten Kontaktlinsen werden in gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gequollen, verpackt und sterilisiert. Der Wassergehalt der so erhaltenen Kontaktlinse beträgt ca. 40 %.

BEISPIEL 2

● Herstellung von N-Methacryloylglycin

Glycin (7,5 g, 0,1 Mol) wird in 30 ml wäßriger Natronlauge (8 g, 0,2 Mol) gelöst und unter Eiskühlung mit Methacryloylchlorid (10,45 g, 0,1 Mol), gelöst in 10 ml Chloroform, unter Rühren tropfenweise zugesetzt. Danach läßt man bei Raumtemperatur während einer Stunde weiterreagieren. Die Lösung wird unter Eiskühlung in 5 normaler wäßriger Salzsäure auf pH 2 eingestellt und mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält dann 10 g (70 %) eines kristal-

linen Produkts von N-Methacryloylglycin mit einem Schmelzpunkt von 104 bis 105 C.

Analog lassen sich auch N-Methacryloylderivate von Alanin, Valin, Leucin, Prolin, Glutaminsäure, Asparaginsäure und dgl. herstellen.

BEISPIEL 3 (erfindungsgemäß)

Ein Gemisch aus 93,28 g 2-Hydroxyethylenmethacrylat (HEMA), 3 g N-Methacryloylglycin (MA-Gly) (Beispiel 2), 3 g N,N-Dimethyl-N-(2-methacryloxyethyl)-N-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain (SPE), 0,35 g Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA), 0,37 g 2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) und 0,005 g Macrolex® (erhältlich von Bayer AG, Leverkusen) Grün G werden in Förmchen aus Polypropylen gefüllt und bei 100 C während 30 Minuten polymerisiert. Die ausgehärteten Kontaktlinsen werden in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung gequollen, verpackt und sterilisiert. Der Wassergehalt der vollständig gequollenen Kontaktlinse beträgt dann ca. 55 %.

Analog dieser Vorgehensweisen wurden weitere erfindungsgemäße Kontaktlinsen polymerisiert und gequollen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I angegeben. Das Wasser kann innerhalb der Linsen unterschiedlich absorptiv gebunden vorliegen. Dabei ist zwischen direkt gebundenem Wasser und dem freien Wasser zu unterscheiden. Das direkt gebundene Wasser wird an die funktionellen Gruppen mittels ionischer Wechselwirkungen elektrostatisch gebunden, wohingegen das freie Wasser zwischen den einzelnen Molekülgruppen eingelagert wird. Dieses freie Wasser wird generell leichter wieder abgegeben als das direkt an die funktionellen Gruppen gebundene Wasser.

Eine Kurve hierzu ist in Figur 2 dargestellt. Bei diesem Versuch wurden erfindungsgemäße (gemäß Beispiel 3, Tabelle I BK

70-91) und herkömmliche Kontaktlinsen (gemäß Beispiel 1) zunächst in einer zu 95 % mit Feuchtigkeit gesättigten Luft dehydratisiert, dann wurde stufenartig der Luftfeuchtegehalt auf 40 % gesenkt und anschließend stufenartig wieder auf 95 % erhöht, um das Dehydratisierungs- und Rehydratisierungsverhalten erfindungsgemäßer und herkömmlicher Linsen zu messen. Die linke Ordinate gibt den Feuchtigkeitsgehalt innerhalb der Linse an, und die rechte Ordinate die vorgegebene Luftfeuchtigkeit. Die Untersuchung wurde 35°C durchgeführt, entsprechend der typischen Temperatur der Augenlinse bzw. der Cornea. Die obere Kurve zeigt das Verhalten des erfindungsgemäßen Linsenmaterials, und die untere Kurve zeigt das Verhalten des herkömmlichen Linsenmaterials. Aus dem Diagramm ist deutlich, daß der Feuchtegehalt des erfindungsgemäßen Linsenmaterials bei Dehydratisierung im gleichen Zeitraum wesentlich weniger abnimmt als bei herkömmlichem Linsenmaterial, und daß beim Rehydratisierungsversuch das erfindungsgemäße Linsenmaterial im gleichen Zeitraum deutlich mehr Wasser aufnimmt als das herkömmliche Linsenmaterial.

Einen weiteren Vergleich zeigt das Dehydratationsprofil von Figur 3, worin der prozentuale Wasserverlust über die Zeit bei Raumtemperatur und trockener Umgebungsluft aufgetragen ist für erfindungsgemäße Kontaktlinsen (BK7091a und BK7091b) sowie herkömmlichen Hydrogel-Kontaktlinsen (CD30T und CD30T2). Auch hier wird deutlich, daß die erfindungsgemäßen Kontaktlinsen im Vergleich zu herkömmlichen langsamer dehydratisieren.

Auch die Sauerstoffpermeabilität des erfindungsgemäßen Linsenmaterials ist besser als von herkömmlichem Hydrogel-Kontaktlinsenmaterial. Die Sauerstoffpermeabilität wird mit dem sogenannten Dk-Wert angegeben, der eine Materialkonstante für das Linsenmaterial ist und das Produkt von Diffusionskoeffizient und Löslichkeitskonstante von Sauerstoff im Polymer darstellt.

Dieser Dk-Wert ist daher unabhängig von der Geometrie der Kontaktlinse wie z.B. der Dicke.

Wird nun der Dk-Wert durch die Linsendicke dividiert, so erhält man die tatsächliche Sauerstoffdurchlässigkeit bzw. die Sauerstofftransmissibilität, d.h. die tatsächliche Sauerstoffmenge, welche durch die Kontaktlinse bis zum Auge gelangt. Der Dk-Wert wird wie folgt bestimmt: $Dk = 2 \times e^{0,041 \times \text{Wassergehalt}} \times 10^{-11}$, mit der Einheit ($[\text{cm}^2/\text{sec.}] \times [\text{ml Sauerstoff/ml} \times \text{hPa}]$). Herkömmliches Poly-HEMA hat eine Sauerstoffpermeabilität von 8×10^{-11} , während die neuen erfindungsgemäßen Materialien eine Sauerstoffpermeabilität von ca. 23×10^{-11} aufweisen.

Zur Herstellung der Linsen besteht einerseits die Möglichkeit, das noch nicht polymerisierte Gemisch in kontaktlinsenförmige Förmchen zu füllen, z.B. aus Polypropylen, und darin das Gemisch auspolymerisieren zu lassen, zum Erhalt sogenannter Formgußlinsen. Andererseits besteht die Möglichkeit, eine größere Menge an Polymerisationsgemisch herzustellen und dieses als einen größeren Block auspolymerisieren zu lassen, z.B. als Stange, aus der dann die Kontaktlinsen z.B. mittels einer Drehbank herausgedreht werden. Je nachdem, ob die Kontaktlinsen als Formgußlinsen oder aus einer auspolymerisierten Stange herausgearbeitet werden sollen, sind die Anteile der Vernetzer und Polymerisationsinitiatoren sowie die Polymerisationszeiten unterschiedlich.

Bei der Herstellung von Stangenmaterial erfolgt die Polymerisation über ein temperaturgesteuertes Verfahren über 1 bis 2 oder 3 Tage hinweg, und das Produkt wird anschließend getempert, bevor die einzelnen Linsen daraus gefertigt werden, wohingegen die Formpolymerisation zu Formgußlinsen, bei der nur winzige Mengen, d.h. wenige Mikroliter verarbeitet werden, in wenigen Minuten, üblicherweise innerhalb 30 Minuten erfolgt.

Die Polymerisation erfolgt in beiden Fällen, d.h. bei Formgußlinsen und Polymerisation als Stange, bevorzugt als radikalische Polymerisation, durch Auslösung mittels radikalischer Starter, wie etwa Azoverbindungen und Peroxoverbindungen, sowie mit photochemischen Reaktionsstartern. Sowohl bei Stangenpolymerisation als auch bei der Formlinsenpolymerisation werden etwa zwischen 0,01 und 3 Gew.-% Vernetzer eingesetzt, bevorzugt 0,5 bis 2 Gew.-% und besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%. Durch die hohe Vernetzung wird der Wassergehalt und das Wasserrückhaltevermögen verringert. Dies läßt sich jedoch durch einen erhöhten Zusatz von Aminosäuren kompensieren.

Bei der Stangenpolymerisation wird nur eine geringe Menge an Reaktionsstartern eingesetzt, nämlich 0,05 bis 0,2 Gew.-%, da eine höhere Konzentration zu Unebenheiten und größerem Schrumpf des fertigen Produkts führt. Bei der Formlinsenpolymerisation, die in sehr viel kürzerer Zeit erfolgt, muß eine höhere Menge an Reaktionsstartern eingesetzt werden. Der Schrumpf ist bei diesen geringen Massen ohne Bedeutung. Die bei Formlinsenpolymerisation verwendete Menge an Reaktionsstartern beträgt z.B. 0,2 bis 0,5 Gew.-%. Hier lassen sich auch die reaktiven Reaktionsstarter verwenden, wie oben im Beispiel angegeben. Bei der Stangenpolymerisation läßt sich z.B. 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) verwenden.

TABELLE I

HEMA/Aminosäure/Betain-Copolymere

Ansatz	BK70-53	IK124-100	BK70-60	IK124-10	BK69-56	BK69-75	BK68-89	BK70-72
Aminosäure	7% SPE	7% SPE	9% SPE	9% SPE	10% Pro	10% Glu	10% Gly	5% Gly
FGL/St.	FGL	St.	FGL	St.	FGL	FGL	FGL	FGL
WG (%)	52%	47%	55%	49%	46%	70%	60-65%	59%
Bemerkung								

Ansatz	IK124-7	BK70-74	BK70-76	BK70-79A	BK70-82	BK70-86	BK70-80B	BK70-80C	BK70-77
Aminosäure	7% Gly	3% Gly	4% Gly	2% Gly	3% Gly	3% Gly	4% Gly	10% Gly	10% Gly
FGL/St.	St.	FGL	FGL	FGL	FGL	FGL	St.	St.	St.
WG (%)	48%	52%	56%	51%	59%	56-57%	56-57%	69%	71%
Bemerkung	formstabil						DK=18,54		DK=32,90

Ansatz	BK70-73	BK70-79B	BK70-80A	BK70-85B	BK70-83A	BK70-83B	BK70-84A	BK70-84B	BK70-85A
Aminosäure	3% Gly	3,5% Ala	8% Ala	5% Val	3% Val	2% Val	5% Val	2% Val	2% Val
FGL/St.	FGL	FGL	St.	FGL	FGL	FGL	St.	St.	St.
WG (%)	54%	56%	61%	54%	47%	47%		47-49%	50%
Bemerkung			DK=25,47						

Ansatz	BK70-89	BK70-91	BK70-96	BK70-95	BK70-98	BK70-99	BK71-2	IK124-33
Aminosäure	3% Val	3% Gly	3% Gly	4% Gly	Gly, Ala	3% Gly	3% Gly	4% Gly
FGL/St.	FGL	FGL	FGL	St.	FGL	FGL	FGL-Prod.	St.
WG (%)	55%	56,50%	54-55%	56%	69-70%	55%	54-55%	56,50%
Bemerkung			0,35 EGA	0,35 EGA		0,35 EGA+Farbe	0,35 EGA+Farbe	0,15 EGA

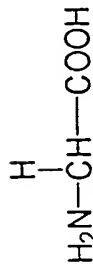
WG (Wassergehalt); FG (Formgusslinse); St (Stange); EGA (Ethylenglykoldimethacrylat)

Zusammenfassung

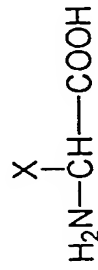
Es wird eine Hydrogel-Kontaktlinse beschrieben, deren HEMA-Basismaterial mit SPE und Aminosäuren copolymerisiert ist. Die resultierende Kontaktlinse hat ein ähnliches Wasserrückhaltevermögen und einen ähnlichen Brechungsindex wie die natürliche Cornea.

(Figur 1)

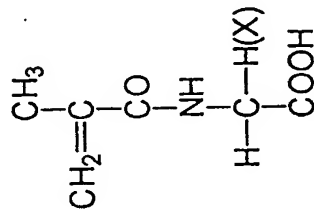
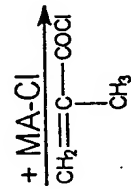
Aminosäuren von Collagen/
Keratansulfat



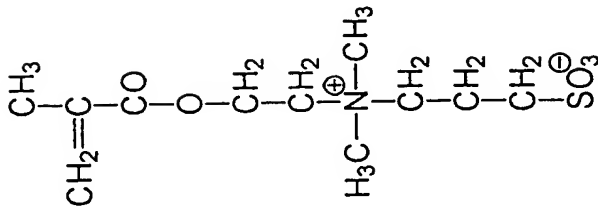
Glycin



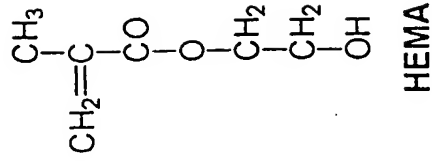
Pro, Hyp, Glu, Hyl, Ala, Arg,
Asp, Lys, Leu, Ser, Ile



Methacryloyl-Aminosäuren



SPE



HEMA

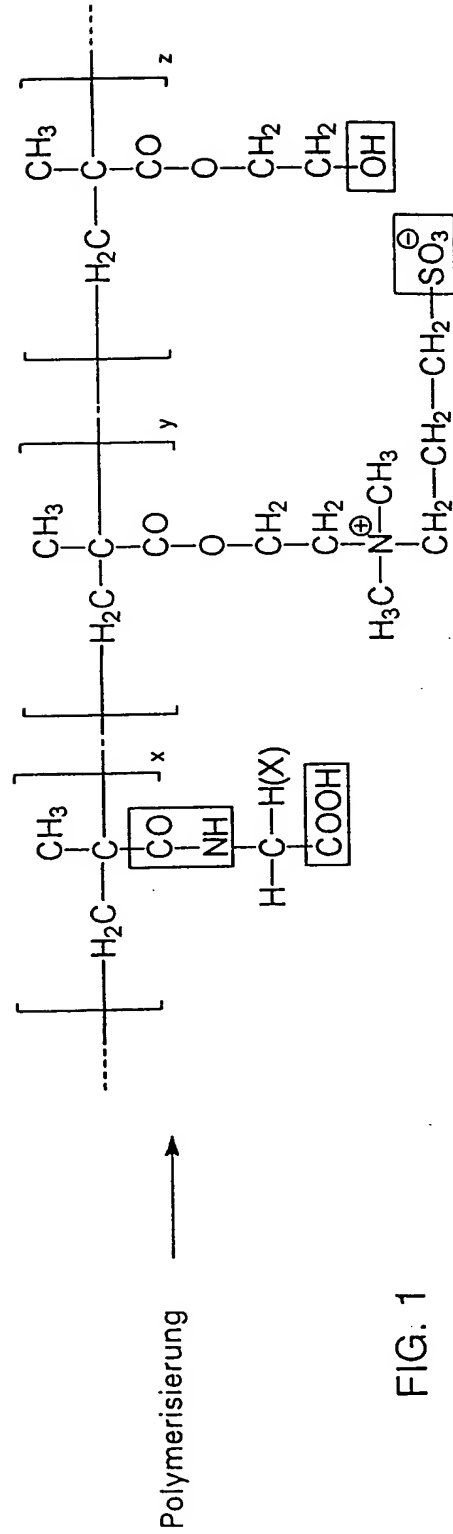


FIG. 1

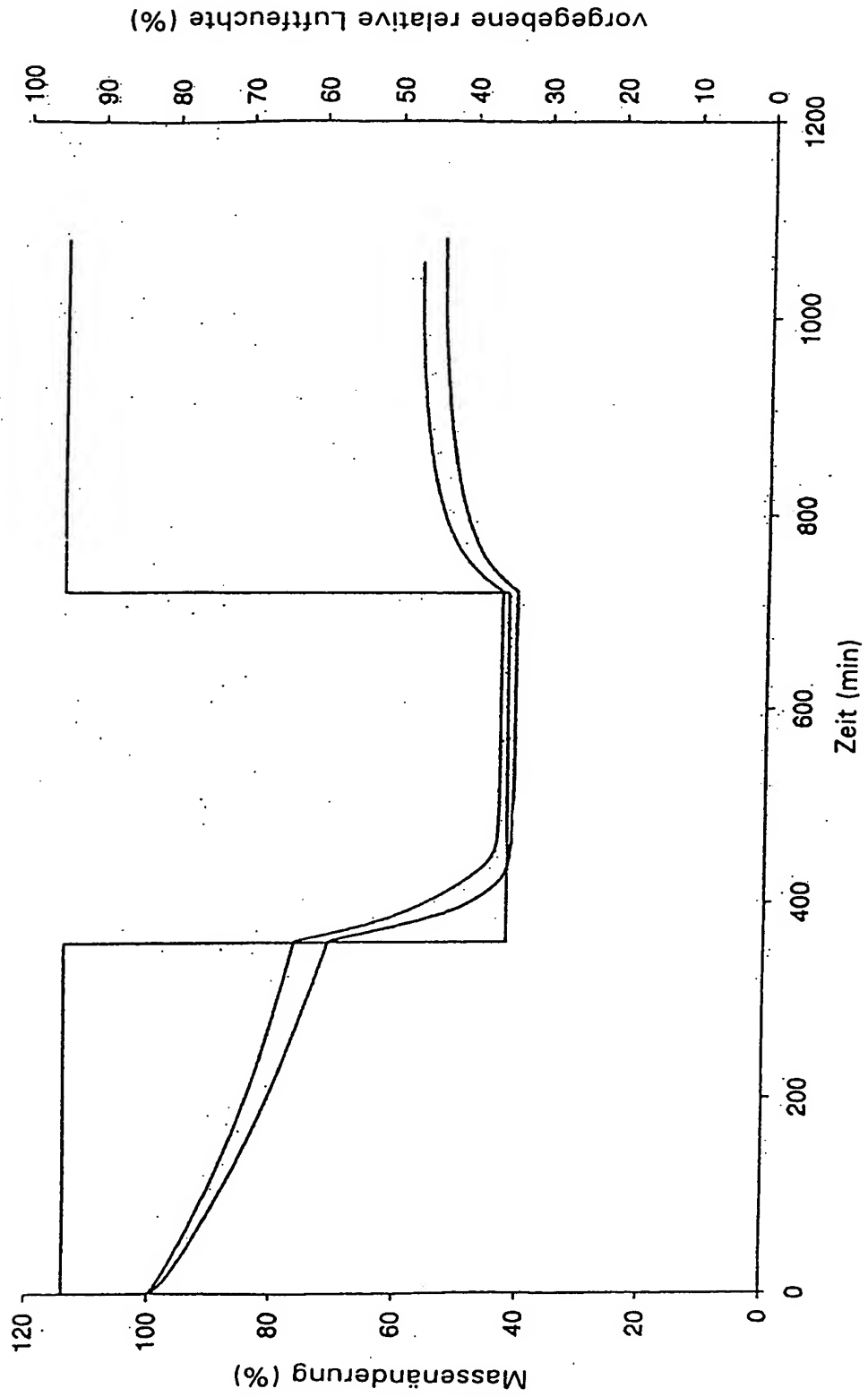


FIG. 2

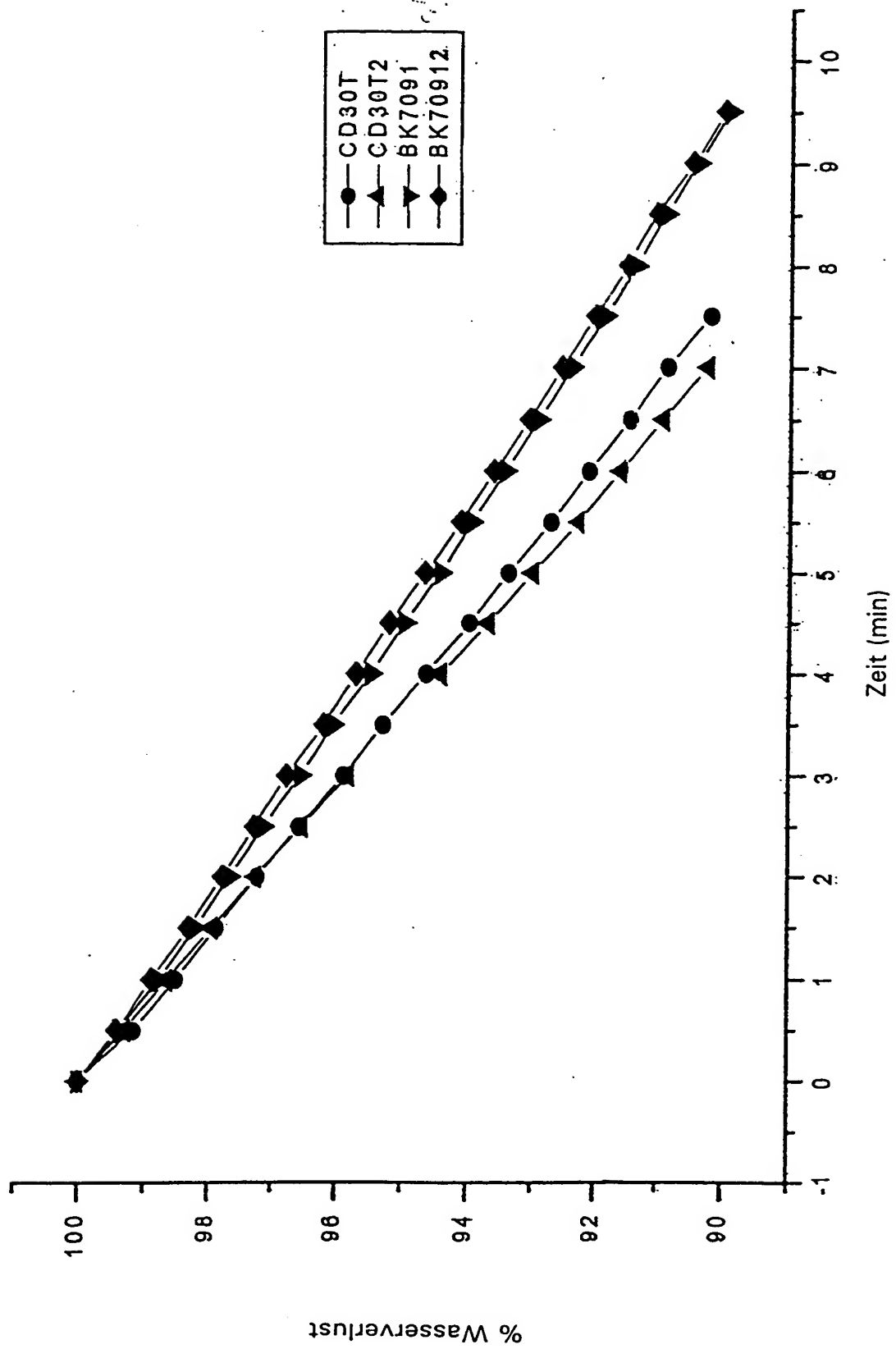


FIG. 3